

Aus dem Institut für Anästhesie
Direktor: Prof. Dr. Frey
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Über die Wirkungsverlängerung von Mepivacain
durch Zusatz von hoch- und niedermolekularem
Dextran 6 vH.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität

vorgelegt von
Gabriele Steiger, geb. Freytag
aus Witzenhausen

Mainz 1971

Aus dem Institut für Anästhesie (Direktor: Prof. Dr. Frey)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Über die Wirkungsverlängerung
von Mepivacain durch Zusatz von
hoch- und niedermolekularem Dextran 6%

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
Zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität



v o r g e l e g t v o n
GABRIELE STEIGER, geb. Freytag
aus Witzenhausen

MAINZ 1971

Dekan:

Prof. Dr. Dr. W. Ketterl

Referent:

Prof. Dr. H. Nolte

Koreferent:

Prof. Dr. R. Frev

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1971



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung und Problem der Arbeit	1
2. Die verwendeten Medikamente	3
A) Mepivacain	3
B) Dextran	4
3. Versuchsplan	6
4. Methodik der Messungen	7
5. Methode der statistischen Auswertung	9
6. Ergebnisse	10
7. Diskussion	12
8. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	13
9. Literaturverzeichnis	14
10. Anhang : 3 graphische Darstellungen	
XI Tabellen	19

1. Einleitung und Problem der Arbeit

Eine Verlängerung der Wirkung und eine Verminderung der Toxizität eines Lokalanaesthetikums kann dadurch erreicht werden, dass das Lokalanaesthetikum am Injektionsort länger verweilt und dadurch erst langsamer abgebaut werden kann. In der Praxis werden aus diesem Grund lokale Vasokonstriktoren als Zusatz zu Lokalanaesthetika benutzt. (Killian 20, Möller 35). Diese hemmen die Blutzirkulation in den entsprechenden Geweben und verzögern somit die Resorption des Lokalanaesthetikums. Dieser Mechanismus der Wirkung macht aber die Anwendung an distalen Körperregionen gefährlich, da es zu Nekrosen kommen kann. (Kuschinsky 24).

Versuche haben ergeben, dass nicht nur Vasokonstriktoren einen positiven Einfluss auf die Verweildauer des Lokalanaesthetikums am Injektionsort haben. So berichteten einige Autoren, dass verschiedene Dextrane in unterschiedlichen Konzentrationen mit positivem Einfluss auf die Länge der Wirkungszeit der einzelnen Lokalanaesthetika angewandt wurden. Dahn (4) schreibt 1954, dass Macrodex die Resorption von Lidocain und Noradrenalin verzögert und die Anaesthesiezone gut begrenzt bleibt. Auch Hohmann(18,19) beschreibt 1954 und 1956 die Anwendung einer Macrodex-Lidocain-L-Noradrenalinlösung bei Periduralanaesthesie, wobei die Anaesthesie nur auf das gewünschte Segment beschränkt werden konnte. Loder (27,28,29) berichtet über die subcutane Infiltrationsanaesthesie mit Lignocain mit Adrenalin und Dextran. Im Vergleich zu reinem Lignocain erhielt er eine Wirkungsverlängerung auf 10 Stunden. Versuche mit Amethocain und Dextran bei Ulnarisblockaden zeigten eine deutliche Verlängerung der Wirkungszeit. (3) Ebenfalls berichtet Nolte (38) über ähnliche Ergebnisse bei Ulnarisblockaden. Er erhielt bei seinen Versuchen

mit Mepivacain und Dextran 6%ig einen Wirkungsdauerzuwachs von ca. 42% gegenüber reinem Mepivacain. Krömer (23) erhielt bei Versuchen mit Mepivacain mit Macrodex eine Wirkungsdauererlängerung der Analgesie bei Ulnarisblockaden von ca. 40%. Auch Schneider (44) erhielt bei seinen Untersuchungen eine deutliche Verlängerung der Wirkungsdauer der Analgesie bei Zusatz von Rheomacrodex zu Mepivacain.

Uns stellte sich nun die Frage, wie der Unterschied der Wirkungsdauer ist, wenn man Ulnarisblockaden mit Mepivacain und Dextranszusatz von extrem hohem und extrem niederem Molekulargewicht durchführt, da man dann, bei Unterschieden, eventuell von der Molekülgrösse des Dextrans auf die Dauer der Wirkungsverlängerung schliessen kann.



Das Molekulargewicht von Mepivacain beträgt 183,8 und
sein Schmelzpunkt liegt bei 58-60°C. Es ist
nicht wasserlöslich, sondern in Chloroform löslich.
Die ersten pharmakologischen und klinischen
Studien in den Jahren 1957-1961 von Schneider, Meyer
zeigten nicht durch eine schnell wirkende und lang
anhaltende Wirkung gegenüber anderen Lokalanästhetika

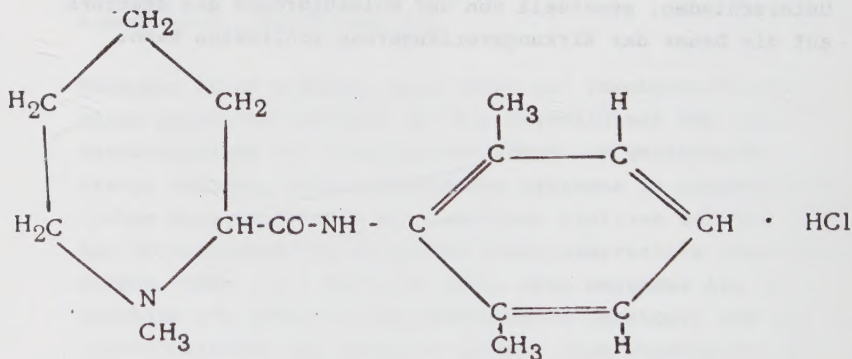
Mepivacain = 2-Methyl-2-propyl-5-pyridylacetat
Hersteller: EA, Wehrle, Eschwege

2. Die verwendeten Medikamente

Die unterschiedlichen Medikamente wurden so gemischt, dass die Konzentration des Lokalanästhetikums konstant war.

A) Mepivacain^x

ist ein Lokalanästhetikum, das 1956 von af Ekenstam, Egner und Petterson synthetisiert wurde. (8). Chemisch ist es das Hydrochlorid des d,l-N-Methylhexahydropicolinyl-2,6-dimethylalanid mit folgender Strukturformel:



Das Molekulargewicht von Mepivacain beträgt 282,8 und sein Schmelzpunkt liegt bei 255-262° C. Da es hydrolytisch nicht gespalten wird, ist es praktisch unbegrenzt haltbar. Die ersten pharmakologischen und klinischen Prüfungen wurden in den Jahren 1957-1961 vorgenommen. Mepivacain zeichnet sich durch eine schnell eintretende und lang anhaltende Wirkung gegenüber anderen Lokalanästhetika

^x Mepivacain = Scandicain^R Hersteller Fa. Woelm, Eschwege/Werra

(z.B. Procain) aus. Es hat eine starke Affinität zum Nervengewebe und ein gutes Diffusionsvermögen, was schon in geringen Dosen eine ausreichende Anaesthetie bewirkt. (6,25). Ulfendahl (46) beschreibt die gute Gewebsverträglichkeit. In geringen Dosen war keine depressive Wirkung auf Blutdruck und Atmung zu erkennen, auch das Elektrokardiogramm liess keine Abweichungen von der Norm erkennen. Frahm (9) machte Untersuchungen über die Toxizität von Mepivacain. Hierzu berichtet auch Nilsson (36). Die Blutgerinnung, der Blutzuckerspiegel und der Sauerstoffverbrauch werden von Mepivacain nicht beeinflusst, wie Untersuchungen von Griesser (11,12), Nordquist und Duhner (39) zeigen. Ausserdem hat Mepivacain eine leicht gefässkontrahierende Wirkung, dass man in einigen Fällen auf ein vaso-konstriktorisches Mittel, wie z.B. Adrenalin, verzichten kann. (33,42). Mathess und Schaber (31) berichten über Untersuchungen des Blutspiegels von Mepivacain nach Injektionen in verschiedene Gewebe. Zahlreiche Autoren berichten über die Anwendung von Mepivacain auf verschiedenen Gebieten der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, der Orthopädie, der plastischen und kosmetischen Chirurgie, der Hand- und Armchirurgie und der Geburtshilfe. (42,13,22,43,5,41,7,16,30 etc)

B) Dextran ^x

ist ein hochpolymeres, verzweigtes Polysaccharid. Es wird von dem Bacterium *Leuconostoe mesenteroides* gebildet. Es setzt sich aus rund 200 000 Glukosemolekülen zusammen, die meist in 1-6-glykosidischer Bindung vorhanden sind. Durch Hydrolyse werden Bruchstücke vom Molekulargewicht um 60 000 gewonnen. (15) Dextran in dieser

^x Dextran mit Molekulargewicht von ca. 110 000 und Molekulargewicht von ca. 20 000 Hersteller Fa. Bofors Nobel-Pharma, Schweden

Molekülgrösse ist heute in den meisten europäischen und amerikanischen Ländern als Plasmaexpander gebräuchlich. (1, 21, 14). Die Handelslösung ist unter dem Namen "Macrodex"^R bekannt, enthält Dextran 6% in 0,941iger Natriumchloridlösung. Niedermolekulares Dextran kann man als 10%ige Lösung zur Therapie von Erythrocyten- und Thrombocytenaggregation als "Rheo-macrodex"^R erhalten. Es verbessert die Mikrozirkulation (24). Nach i.v.-Infusion beträgt die Verweildauer 12-18 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zum Teil über die Nieren (45), zum Teil über die Lunge als CO₂ und über den Darm (17). Ammon (2) wies ein Ferment nach, das die primär nicht harnfähigen Moleküle, die durch die Gefässwand vorübergehend in die Zelle gelangten, dort durch Depolymerisation abbaut und in den intermediären Stoffwechsel einschleust. Dextran wird nicht gespeichert, die Verarbeitung in den Zellen stellt keine unnötige Belastung für die parenchymatösen Organe dar. Abhängig vom Reinheitsgrad kann Dextran Antigeneigenschaft besitzen (34). In seltenen Fällen kann es Überempfindlichkeitsreaktionen geben. (Urticaria etc)

3. Der Versuchsplan

Die Untersuchung wurde als doppelter Blindversuch durchgeführt. Wir prüften die Wirkungsverlängerung von Mepivacain 1%ig mit Zusatz von Dextran 6%ig (Molekulargewicht ca 110 000 (als "Lösung A" bezeichnet)) gegenüber Mepivacain 1%ig mit Dextransatz 6%ig (Molekulargewicht ca. 20 000 (als "Lösung B" bezeichnet)) bei Blockaden des N. ulnaris am Handgelenk.

Bei 12 gesunden Versuchspersonen (6 männliche, 6 weibliche) wurde von einem Untersucher an jedem Arm der Versuchspersonen eine Ulnarisblockade folgendermassen vorgenommen:

Am ersten Versuchstag wurde bei einer männlichen Versuchsperson (Vp) mit der "Lösung A" rechts und der "Lösung B" links und bei einer weiblichen Vp mit der "Lösung B" rechts und der "Lösung A" links eine Ulnarisblockade vorgenommen. Am zweiten Versuchstag wurde bei einer männlichen Vp die "Lösung B" rechts und die "Lösung A" links, bei einer weiblichen Vp die "Lösung A" rechts und die "Lösung B" links injiziert. Am dritten Versuchstag wurde so wie am ersten Versuchstag verfahren, usw. (Siehe Abb. 1)

Es bekamen also die männlichen und die weiblichen Versuchspersonen im gleichen Verhältnis links und rechts Mepivacain mit hoch und niedermolekularem Dextransatz injiziert.

Die Versuchspersonen erhielten während des Versuches keinen Einblick in die Art des verwendeten Mittels. Erst nach der Untersuchung wurde Ihnen mitgeteilt, um welche Lösung es sich handelte.

Abb. 1: Schema
der Versuchsanordnung:

Vp	männlich		weiblich	
Arm	re	li	re	li
1.Tag	A	B	B	A
2.Tag	B	A	A	B
3.Tag	A	B	B	A
4.Tag	B	A	A	B
5.Tag	A	B	B	A
6.Tag	B	A	A	B

4. Die Methodik der Messungen

Die Ulnarisblockaden wurden am Handgelenk nach einer Methode, wie sie Nolte (37) beschrieben hat, durchgeführt. Das Injektionsgebiet wurde mit 70 %igem Alkohol desinfiziert und die Umgebung mit sterilen Tüchern abgedeckt. Mit einer feinen Kanüle wurde etwa 1 cm oberhalb des Os pisiforme und direkt an der radialen Seite der Sehne des M. flexor carpi ulnaris die Haut perforiert. Traten Parästhesien im 5. Finger auf, so lag die Kanüle intra- oder perineural. Nach Aspiration in zwei Ebenen wurden 2 ml der jeweiligen Lösung injiziert. Unmittelbar nach der Injektion wurde von einem anderen Untersucher mit der Messung begonnen. Bis zum Eintritt der vollständigen Analgesie wurde in dreiminütigen und danach in 15-minütigen Abständen eine Messung vorgenommen. Bei Beginn der Regression wurden die Messungen wieder alle drei Minuten durchgeführt.

Die Analgesie wurde mit einem Algesiometer nach Dr. Kaltenbach gemessen. Es ist ein kugelschreiberartiges Instrument, in dem eine Stahlnadel durch eine Feder fixiert ist, deren Spitze am vorderen Ende des Instrumentes herausragt. Die Feder ist stufenweise regulierbar (0-7). Je nach Einstellung der Feder wird ein mehr oder weniger starker punktförmiger Druck ausgeübt. Die stärkste Spannung der Feder (Reizstärke 7) entspricht einem Druck von 2670 g/mm^2 . Wenn die Reizstärke 7 nicht mehr als Schmerz empfunden wurde, werteten wir das als Eintritt der Analgesie. Sie wurde am Endglied des kleinen Fingers gemessen. Zum Vergleich wählten wir immer das Endglied des Zeigefingers der jeweiligen Hand. Die Regressionszeit wurde so festgelegt, daß sie vom Zeitpunkt der Schmerzempfindung der Reizstärke 7 bis zum Zeitpunkt der Schmerzempfindung der Reizstärke 1 gerechnet wurde. Die Schmerzempfindung der Reizstärke 1 werteten wir als vollständige Restitution der Schmerzempfindung.

Die Messung der Motorik, d.h. die Einschränkung der groben Kraft, nahmen wir mit einem Manometer nach J. Dowidziak (37) vor. An das Manometer war ein länglicher Ballon mit konstantem Innendruck von 20 cm H₂O angeschlossen. Der Ballon musste bei den Versuchspersonen zwischen dem 4. und 5. Finger der Hand gelegt werden; die Hand lag mit der radialen Kante des Zeigefingers auf der Tischplatte. Der Zeigefinger sollte gestreckt sein, und der 3. und 4. Finger gegen den aufliegenden Finger gedrückt werden. Damit wurde der Einsatz anderer Muskelgruppen ausgeschlossen. Die Druckveränderung in dem Ballon bei Adduktion des 5. Fingers konnte auf dem Manometer abgelesen werden. Die Durchschnittswerte der Motorikmessung lagen bei 40 cm H₂O (weibliche Versuchspersonen) und 60 cm H₂O (männliche Versuchspersonen) vor der Ulnarisblockade. Gemessen wurde solange, bis der individuelle Ausgangswert der Versuchsperson wieder erreicht wurde.

Die Hauttemperatur wurde mit einem Elektrothermometer (Typ THLS 1265 hersteller Hartmann & Braun AG. Ffm) gemessen. Am Anfang des Versuches wurde es auf Zimmertemperatur geeicht. Die Elektrode des Thermometers wurde zur Messung waagrecht auf die Kuppe des kleinen Fingers gelegt. Eine Kontrollmessung wurde an der Kuppe des Zeigefingers vorgenommen. Die Messung wurde beendet, wenn die Temperaturdifferenz des kleinen Fingers und die des Zeigefingers nicht mehr als 1,5° C betrug. Leider konnte die Zimmertemperatur während des Versuches nicht konstant gehalten werden. Dies hat aber keinen Einfluss auf das Ergebnis, da eine Kontrollmessung auf der Kuppe des Zeigefingers vorgenommen wurde. Die Kriterien für die Auswertung der Untersuchung bildeten die vollkommene Analgesie am kleinen Finger, der Ausfall der Motorik und eine Temperaturdifferenz von ca. 5° C zwischen blockiertem 5. und unblockiertem 2. Finger der Hand.

Die Versuchspersonen sollten während des Versuches den Raum nicht verlassen und nicht rauchen, um Temperaturschwankungen auszuschliessen.

5. Die Methode der statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte nach der mehrfachen Varianzanalyse (26). Sie zerlegt die Gesamtvarianz in mehrere, durch die Faktoren und deren gegenseitige Beeinflussung (Wechselwirkung) bedingte Varianzteile. Es ergab sich ein partiell hierarchisches Modell mit den drei Faktoren: Geschlecht, Versuchspersonen und Molekülgrösse des Dextransatzes, wobei die Personen dem Faktor Geschlecht untergeordnet sind. Die Analyse prüft die Unterschiede der Mittelwerte bei Mepivacain mit Dextransatz von ca. 110 000 Molekulargewicht und Mepivacain mit Dextransatz von ca. 20 000 Molekulargewicht und auch die gegenseitige Beeinflussung der Faktoren. Besonders zu prüfen war die Wirkungsverlängerung von Dextransatz mit extrem hohem Molekulargewicht gegenüber Dextransatz mit extrem niedrigem Molekulargewicht. Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn die Prüfgrösse F mindestens den bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ aufgetabellierten Wert erreichte.

6. Ergebnisse

Die erhaltenen Durchschnittswerte lagen für die Dauer der Analgesie bei Mepivacain mit Dextranszusatz von ca. 110 000 Molgew. bei 139 Min und Dextranszusatz von ca. 20 000 Molgew. bei 110 Min.

(Siehe Tabelle IV)

Man sieht, dass die Wirkungsdauer von Mepivacain mit hochmolekularem Dextranszusatz gegenüber Mepivacain mit niedermolekularem Dextranszusatz deutlich verlängert ist. Die Wirkungsverlängerung beträgt 29 Min., das sind 26% von der Wirkungsdauer aller Versuche mit dem niedermolekularen Dextranszusatz. Dieser Wert ist statistisch signifikant, das heisst, er liegt ausserhalb der zu erwartenden Zufallsstreuung. (Siehe Tabelle VI).

Die Latenzzeiten der Analgesie der zwei Lösungen unterschieden sich nur wenig. Dies ist auch aus der Abbildung 2 ersichtlich.

Die Regressionszeit der Analgesie, also die Zeit vom Wiederauftreten der ersten Schmerzempfindung bis zur vollständigen Restitution der Schmerzempfindung war bei beiden Lösungen ebenfalls fast gleich. (Siehe Abbildung 2).

Latenzzeit und Regressionszeit der Analgesie zeigten auch keine statistisch signifikante Differenz. (Tabelle V,VII).

Die Dauer des Motorikausfalls entsprach der der Analgesie: Durchschnittswerte

Mepivacain mit hochmolekularem Dextranszusatz: 118 Min.,

Mepivacain mit niedermolekularem Dextranszusatz: 89 Min.

Bei Mepivacain mit hochmolekularem Dextranszusatz war die Dauer des Motorikausfalls um 29 Min. (32%) gegenüber Mepivacain mit niedermolekularem Dextranszusatz signifikant erhöht. (Siehe Tabelle IV und IX) Der Ausfall der Motorik hielt aber nicht solange wie die Analgesie an. (Abbildung 3).

Die Latenzzeit ergab nur geringe, statistisch nicht signifikante Differenzen. (Siehe Tabelle IIX)

Die Regressionszeit zeigte eine statistisch signifikante Verlängerung des Motorikausfalls bei dem Versuch mit Mepivacain und hochmolekularem Dextranszusatz. (Siehe Tabelle X).

Der Vergleich der Temperaturerhöhung ergab:
bei Zusatz von hochmolekularem Dextran 184 Min. und
bei Zusatz von niedermolekularem Dextran 155 Min.
(Siehe Tabelle XI)

Die Dauer der Temperaturerhöhung war bei Dextranszusatz von ca. 110 000 Molekulargewicht um 29 Min. (18%) gegenüber Dextranszusatz von ca. 20 000 Molekulargewicht erhöht. (Siehe Abbildung 4)

Dieser Wert ist statistisch signifikant. (Siehe Tabelle XI)

Bei den Latenzzeiten von Motorik und Analgesie ergab sich ein statistisch gesicherter Unterschied der Geschlechter, dabei lagen die männlichen Versuchspersonen mit ihren Latenzzeiten höher als die weiblichen.
(Siehe Tabelle IIX,V)

7. Diskussion

Die Möglichkeit, dass die Wirkungsdauer von Lokalanaesthetika durch den Zusatz von hochmolekularen Substanzen verlängert werden kann, ist schon bekannt. (37,38,3). Sie ist aber noch nicht ausreichend untersucht worden. Unsere Untersuchungen mit Mepivacain und 6% Dextranzusatz mit einem Molekulargewicht von ca. 110 000 zeigten eine statistisch signifikante Wirkungsdauererlängerung gegenüber Mepivacain mit einem 6% Dextranzusatz von ca. 20 000 Molekulargewicht. Im Vergleich zu früheren Untersuchungen kann man feststellen, dass auch Mepivacain mit Dextranzusatz von ca. 20 000 Molekulargewicht eine Wirkungsdauererlängerung gegenüber Mepivacain ohne Zusatz macht.

Wie diese Wirkung zustande kommt, ist noch nicht geklärt. Es ist wahrscheinlich, dass je nach Grösse der Dextranmoleküle die Resorption des Lokalanaesthetikums unterschiedlich verzögert wird. Die Lokalanaesthetika würden also länger am Injektionsort verweilen und dadurch die Wirkungsverlängerung hervorrufen. Diese Hypothese wird dadurch bestätigt, dass in unseren Versuchen eine Abhängigkeit der Wirkungsdauer von der Molekülgrösse des Dextranzusatzes klar zum Ausdruck kam.

Um diese Annahme zu beweisen, müsste man Untersuchungen mit radioaktiv markierten Lokalanaesthetika durchführen.

Es ergibt sich also die Möglichkeit, die Wirkungsdauer von Lokalanaesthetika durch Zusatz von Dextran (Hoch- und niedermolekular) zu verlängern. Dabei ist die Wirkungsdauer abhängig vom Molekulargewicht des Dextranzusatzes. Der Wirkungseintritt wird dabei nicht wesentlich beeinflusst.

8. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Im doppelten Blindversuch wurde die Wirkungsverlängerung von Mepivacain mit 6% Dextranzusatz (Molekulargewicht 110 000) gegenüber Mepivacain mit 6% Dextranzusatz (Molekulargewicht 20 000) durch Blockaden des N. ulnaris am Handgelenk geprüft. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgten mittels der mehrfachen Varianzanalyse.

Die Wirkungsverlängerung von Mepivacain durch Dextranzusatz mit Molekulargewicht von ca. 110 000 gegenüber einem Dextranzusatz mit einem Molekulargewicht von ca. 20. 000 wurde deutlich nachgewiesen. Die Wirkungsdauer-verlängerung betrug im Durchschnitt 26 %.

Es traten während und nach den Versuchen keine unerwünschten Nebenwirkungen auf.

Es wird diskutiert und gefolgert, dass die Molekülgrösse des Dextranzusatzes in direktem Zusammenhang mit dem Grad der Wirkungsverlängerung von Lokalanaesthetika bei peri- oder intraneuraler Injektion steht.

9. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. AHNEFELD, F.W., HALMAGY, M., ÜBERLA, K.:
Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumen-
ersatzmittel.
Anaesthesist 14, 137-143 (1965)
2. AMMON, R.:
Enzymologie 15 II, Fasc. 4, 245-251 (1963)
3. CHINN, M.A., WIRJOATMADJA, K.:
Prolonging Local Anaesthesia.
Lancet, 835 (1967)
4. DAHN, H.:
Zur Methodik der Periduralanaesthesie.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 13, 118-123 (1953)
5. DAM, W., GULDMANN, N.:
Carbocain^R - A New Local Anaesthetic.
Acta anaesth. Scand. 1, 101 (1957)
6. DHUNER, K.G., OLJELUND, O., AAGESEN, G.:
Carbocain - A New Local Anaesthetic Agent.
Acta chirurg. Scand. 112, 350 (1956)
7. DIETRICH, H.H.:
Die Bedeutung der Lokalanaesthesie für das
kleine Krankenhaus.
Med. Welt 49, 2751-2753 (1965)
8. AF EKENSTAM, B., EGNER, B., PETTERSON, G.:
Local anaesthetics I. amides. N-alkyl pyrrolidine
and N-alkyl piperidine carboxylic acid.
Acta chem. Scandinav. 11, 1183-1190 (1957)
9. FRAHM, M.:
Beiträge zur pharmakologischen Auswertung neuer
Lokalanalgetika.
Anaesthesist 7, 44-46 (1955)
10. GOODMANN, L.:
Pharmacological basis of therapeutics. 776 (1965)
11. GRIESSER, G.:
Dtsch. med. Wschr. 82, 209-212 (1963)

12. GRIESSER, G.:
Über ein neues Lokalanästhetikum Scandicain.
Dtsch.med.Wschr. 82, 2071 (1957)
13. GRIMMEISEN, H.:
Verwendungsmöglichkeiten von Scandicain^R in der
operativen und konservativen Orthopädie.
Krankenhausarzt 36/8, 1-12 (1963)
14. GRUBER, U.F. SIEGRIST, J.:
Der Volumeneffekt verschiedener Plasmaersatz-
stoffe.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 301, 128-135 (1962)
15. GRUBER, U.F.:
Plasmaersatzstoffe.
Akt. chir. 1/2. 71-78 (1966)
16. HAAS, E.:
Z. für Laryng. Rhinol. 45, 274-279 (1963)
17. HELLMANN.:
National Academy of Sciences-National Research
Council, Washington (1951)
18. HOHMANN, G.:
Erfahrungen mit einer MacroDEX-Xylocain-Plombe
zur Periduralanästhesie.
Chirur. 25, 517-518 (1954)
19. HOHMANN, G.:
Verteilung der MacroDEX-Lösung im Periduralraum
Anaesthesist 5, 18-19 (1956)
20. KILLIAN, H.:
Lokalanästhesie und Lokalanesthetika.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1959)
21. KIRCHNER, H.:
Bluttransfusionen und Schocktherapie.
Langenbeck's Arch. klin. Chir., 313 (1965)
22. KRIEGER, K.:
Ein Erfahrungsbericht aus der plastisch-
kosmetischen und Venenchirurgie unter besonderer
Berücksichtigung der Lokalanästhesie.
Med. Welt. 1735-1738 (1964)
23. KRÖMER, :
unveröffentl. Dissertation

24. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1966)
25. KUSS, F., KESEBERG, A.:
Scandicain^R, ein neues Lokalanaesthetikum.
Therapiewoche 13, 450 (1963)
26. LINDNER, A.:
Statistische Methoden für Naturwissenschaftler,
Mediziner und Ingenieure.
Basel-Stuttgart (1960)
27. LODER, R.E.:
A local-anaesthetic solution with longer action.
Lancet, 346-347 (1960)
28. LODER, R.E.:
A longer acting anaesthetic solution for the relief
of pain after Thoracotomy.
Thorax, 375 (1962)
29. LODER, R.E.:
The relief of pain after thoracotomy.
Geriatrics, 351 (1964)
30. MATTHES, H.:
Untersuchungen und Ergebnisse bei der supra-
claviculären Blockade des Plexus brachialis.
Anaesthesist 14, 107-109 (1965)
31. MATTHES, H.; SCHABER, F.:
Blutspiegel von Mepivacain nach Injektion in
verschiedene Gewebe.
Anaesthesist 15, 59-60 (1966)
32. MAY, E.:
Klinische Mitteilungen über die peridurale
Anwendung von Veritol zur Behandlung des ex-
tremen peripheren Kreislaufkollapses mit der
Makrodex-Veritol-Plombe.
Med. Welt. 20, 361 (1951)

33. DE MESNIL DE ROCHEMONT, W., HENSEL, H.:
Messungen der Hautdurchblutung am Menschen bei
Einwirkung verschiedener Lokalanaesthetika.
Arch. exp. Path. Pharm. 239, 464-474 (1960)
34. MODEL, W.:
Drugs of choice, St. Louis 75 (1966/67)
35. MÖLLER, K.O.:
Pharmakologie als theoretische Grundlage einer
rationellen Pharmakotherapie, 4, 362-377 (1961)
36. NILSSON, E., WENDEBERG, B.:
Effekt of local anaesthetics on wound healing.
Acta anaesth. Scand. 2, 87 (1957)
37. NOLTE, H., DUDECK, J., BRADE, R., BLOCH, H.:
Marcain (Iac 43) - ein neues langwirkendes Lokal-
anaesthetikum.
Anaesthesist 15, 229-234 (1966)
38. NOLTE, H., PUENTE-EDIGO, J., DUDECK, J., NIEMER, M.:
Anaesthesist 16, 221-223 (1967)
39. NORDQUIST, P., DHUNER, K.G.:
Influence of Local Anaesthetic with Vasoconstrictors upon Circulation and Metabolism.
Acta anaesth. Scand. 5, 63 (1961)
40. REISS, F., PALITZ, L., KALLOS, A.:
Dermatological Application of Mepivacain - A New
Local Anaesthetic.
Arch. Dermat. Syph. 84, 245 (1961)
41. REUSCH, K.:
Pudendus- und Lokalanaesthesie in der Geburtshilfe.
Fortschr. Med. 83, 117-119 (1965)
42. SAUER, P.H.:
Erfahrungen mit dem neuen Lokalanaesthetikum
Scandicain in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.
HNO 11, 61-62 (1963)

43. SCHLAG, G.:

Die intravenöse Lokalanaesthesie in der Unfall-
chirurgie.

Mschr. Unfallheilk. 69, 237-244 (1966)

44. SCHNEIDER, M.:

unveröffentl. Dissertation

45. THORSEN:

Surg.Gynec.Obst. 109, 47 (1959)

46. ULFENDAHL, H.R.:

Some pharmacological and toxicological properties
of a new local anaesthetic, Carbocain.

Acta anaesth. Scand. 1, 81.86 (1957)

10. Anhang

3 Abbildungen

4 Tabellen der erhaltenen Messwerte

7 Tabellen der statistischen Varianzanalysen

Abbildung 2: Graphische Darstellung der Durchschnittswerte der Wirkungsdauer der Medikamente in Minuten

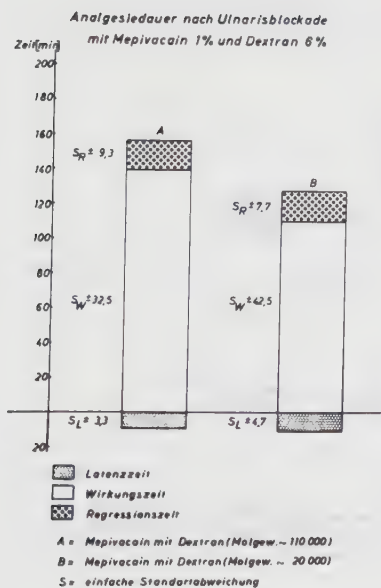


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Durchschnittswerte der Wirkungsdauer der Medikamente in Minuten

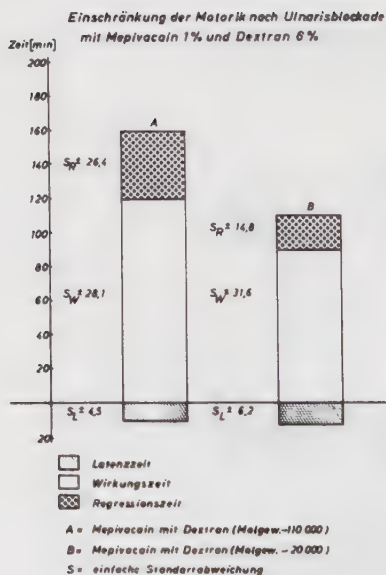


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Durchschnittswerte der Wirkungsdauer der Medikamente in Minuten

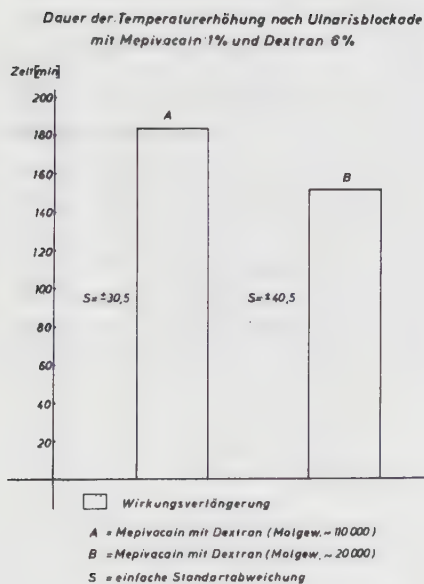


Tabelle I: Untersuchungsergebnisse der Messung der Analgesie

Zeiten in Minuten		Latenz-		Wirkungs-		Regressions-	
Lösungen		A	B	A	B	A	B
Versuchspersonen							
weiblich	1	10	6	115	85	17	37
	2	5	5	173	175	15	15
	3	5	8	200	162	17	25
	4	5	10	118	87	20	15
	5	7	7	125	92	12	10
	6	10	15	120	110	13	25
männlich	1	9	13	137	120	11	13
	2	10	22	100	68	45	20
	3	15	7	173	83	10	10
	4	10	12	145	125	15	15
	5	14	12	98	45	15	15
	6	8	10	167	173	13	17

Tabelle II: Untersuchungsergebnisse der Messung
des Motorikausfalls

Zeiten in Minuten		Latenz-		Wirkungs-		Regressions-	
Lösungen		A	B	A	B	A	B
Versuchspersonen							
weiblich	1	10	16	95	75	35	40
	2	5	7	108	63	82	40
	3	15	12	175	140	25	30
	4	3	10	92	75	33	38
	5	12	12	115	90	13	10
	6	10	15	127	110	32	35
männlich	1	9	13	125	115	13	10
	2	10	22	110	60	75	12
	3	17	5	175	87	25	15
	4	12	14	98	100	75	48
	5	14	27	95	28	10	7
	6	18	20	110	128	62	15

Tabelle V:

Varianzanalyse der Analgesie-Latenzzeit.

Faktor	Varianz	S A Q	f	M A Q	F-Wert	P
1 2(1)	Geschlecht Vp. innerhalb d. Geschlechter	100,0417 122,4167	1 10	100,0417 12,2417	8,1722 0,8715	<0,025 -----
3	Molekülgrösse	15,0417	1	15,0417	1,0712	-----
13	Geschlecht Molekülgrösse	0,0417	1	0,0417	0,0029	-----
Rest	-----	140,4167	10	14,4167	-----	-----
Total	-----	377,9585	23	-----	-----	-----

Zeichenerklärung zu der statistischen Varianzanalyse:

S A Q = Summe der Abweichungsquadrate

M A Q = mittlere Abweichungsquadrate

Tabelle VI :

Varianzanalyse der Analgesie-Wirkungsdauer

Faktor	Varianz	S A Q	f	M A Q	F-Wert	P
1	Geschlecht	682,6667	1	682,6667	0,25494	-----
2 (1)	Vp. innerhalb d. Geschlechter	26776,6667	10	2677,6667	7,5628	-----
3	Molekülgrösse	4988,1667	1	4988,1667	14,6352	<0,005
13	Geschlecht	181,5000	1	181,5000	0,53251	-----
Rest	Molekülgrösse	3408,3333	10	340,8333	-----	-----
Total	-----	36037,3334	23	-----	-----	-----

Tabelle VII:
 Varianzanalyse der Analgesie-Regressionszeit

Faktor	Varianz	S A Q	F	M A Q	F-Wert	p
1	Geschlecht	20,1667	1	20,1667	0,21299	-----
2 (1)	Vp. innerhalb d. Geschlechter	946,8333	10	94,6833	1,8202	-----
3	Molekülgrösse	8,1667	1	8,1667	0,15700	-----
13	Geschlecht Molekülgrösse	112,6667	1	112,6667	2,16597	-----
Rest	-----	520,1667	10	52,0167	-----	-----
Total	-----	1608,0001	23	-----	-----	-----

Tabelle IIX :

Varianzanalyse der Latenzzeit des Motorikausfalls

Faktor	Varianz	S A Q	f	M A Q	F-Wert	P
1	Geschlecht	121,5000	1	121,50000	4,3110	<0,001
2(1)	Vp. innerhalb d. Geschlechter	281,8333	10	28,1833	1,1686	----
3	Molekülgrösse	60,1667	1	60,1667	2,4948	----
13	Geschlecht	0,6667	1	0,6667	0,02764	----
Rest	Molekülgrösse ----	241,1667	10	24,1167	----	----
Total	----	705,3334	23	----	----	----

Tabelle IX :
 Varianzanalyse der Dauer des Motorikausfalls

Faktor	Varianz	S A Q	f	M A Q	F-Wert	P
1	Geschlecht	57,0417	1	57,0417	0,0381	-----
2(1)	Vp. innerhalb d. Geschlechter	14986,0833	10	1498,6083	3,2801	-----
3	Molekülgrösse	5133,3750	1	5133,3750	11,2358	<0,01
13	Geschlecht Molekülgrösse	45,3750	1	45,3750	0,0993	-----
Rest	-----	4568,7500	10	456,8750	-----	-----
Total	-----	24790,6250	23	-----	-----	-----

Tabelle X :

Varianzanalyse der Regressionszeit des Motorikausfalls

Faktor	Varianz	S A Q	f	M A Q	F-Wert	P
1	Geschlecht	88,1667	1	88,1667	0,12813	----
2 (1)	Vp. innerhalb d. Geschlechter	6880,8333	10	688,0833	2,8322	----
3	Molekülgrösse	1350,0000	1	1350,0000	5,5567	<0,005
13	Geschlecht	661,5000	1	661,5000	2,7228	----
Rest	Molekülgrösse	2429,5000	10	242,9500	----	----
Total	----	11410,0000	23	----	----	----

Tabelle XI :

Varianzanalyse der Dauer der Temperaturerhöhung

Faktor	Varianz	S A Q	f	M A Q	F-Wert	P
1	Geschlecht	1504,1667	1	1504,1667	0,7575	-----
2 (1)	Vp. innerhalb d. Geschlechter	19857,8333	10	1985,7833	3,4576	-----
3	Molekülgrösse	5104,1667	1	5104,1667	8,8874	<0,025
13	Geschlecht	1232,6667	1	1232,6667	2,1463	-----
Rest	Molekülgrösse	5743,1667	10	574,3167	-----	-----
Total	-----	33442,0001	23	-----	-----	-----

Herrn Professor Dr. R. F r e y möchte ich an dieser Stelle meinen Dank dafür aussprechen, daß ich an seinem Institut eine Doktorarbeit bekommen konnte.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. N o l t e danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit.

Mein Dank gebührt auch Herrn Professor A.O. T e t z l a f f für die Hilfe bei den Versuchsarbeiten, Herrn Professor Dr. J. D u d e c k und Frau Dr. N. e t t e r für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

L E B E N S L A U F

Als Tochter des Arztes Dr. med. Fritz Freytag und seiner Ehefrau Milli, geb. Schrauth, wurde ich am 24.12.1943 in Witzenhausen geboren.

Als mein Vater 1945 aus amerikanischer Gefangenschaft kam, übersiedelte unsere Familie nach Frankenberg/Eder.

1950 wurde ich in die Volksschule in Frankenberg eingeschult. 1954 wurde ich Schülerin des Gymnasiums in Frankenberg, wo ich 1963 die Reifeprüfung bestand.

Im Herbst 1963 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. 1964 legte ich dort die naturwissenschaftliche- und 1966 die ärztliche Vorprüfung ab.

Am 24.6.1966 heiratete ich den Studenten der Innenarchitektur, Günther Steiger, und im gleichen Jahr kam unsere Tochter Sabine zur Welt.

Am 16.12.1969 bestand ich das medizinische Staatsexamen in Mainz.

